

REIBER ISTVÁN DR.<sup>1</sup>, PARAGH GYÖRGY DR.<sup>2</sup><sup>1</sup>Szt. György Kórház, IV. Belgyógyászat, Székesfehérvár,<sup>2</sup>Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

# HOL JÁRUNK A LIPID-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉBEN – A MAGYAR MULTI GAP

Egy újabb vizsgálat eredményei a lipidcsökkentő kezelés alkalmazásáról, hatékonyságáról

AZ ELMÚLT ÉVEK NAGY MULTICENTRIKUS PROSPEKTÍV TANULMÁNYAI AZT IGAZOLTÁK, HOGY A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK SZEKUNDER PREVENCIÓJÁBAN AZ LDL-C CSÖKKENTÉSNEK JELENTŐS SZEREPE VAN. SZÁMOS TANULMÁNY ARRRA IS FELHÍVTA A FIGYELMET, HOGY A HATÉKONY LDL-C CSÖKKENTÉST KÖVETŐEN JELENTŐS REZIDUÁLIS RIZIKÓ MARAD, AMELYHEZ A MAGAS TRIGLICERID, ÉS ALACSONY HDL-C-SZINT NAGYMÉRTÉKBEN HOZZÁJÁRUL. JELEN MUNKÁJUKBAN A SZERZŐK KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEN ÁTESETT BETEGEK DYSLIPIDAEMIÁJÁNAK KEZELÉSI STRATÉGIÁJÁT VIZSGÁLTÁK. A VIZSGÁLATOT STANDARD STRUKTURÁLT KÉRDŐÍVEK SEGÍTSÉGÉVEL VÉGEZTÉK. 4214 BETEG ADATAI KERÜLTEK FELDOLGOZÁSRA. **MULTI GAP** (MULTI GOAL ATTAINMENT PROBLEM) VIZSGÁLATBAN AZ ÖSSZKOLESZTERIN, LDL-C MELLETT A HDL-C ÉS TRIGLICERID CÉLÉRTÉKET ELÉRŐK ARÁNYA IS KIÉRTÉKELÉSRE KERÜLT. VIZSGÁLTÁK AZT, HOGY A HÁZIORVOS, BELGYÓGYÁSZ, KARDIOLÓGUS, DIABETOLÓGUS ÉS NEUROLÓGUS ÁLTAL KEZELT BETEGEK MILYEN ARÁNYBAN ÉRTÉK EL A LIPIDCÉLÉRTÉKEKET. A VIZSGÁLT BETEGEK 23%-A NEM RÉSZESÜLT LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN, MÍG 77%-A LIPIDCSÖKKENTŐT KAPOTT. A KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ BETEGEK 22%-A AZ IGEN NAGY KOCKÁZATÚ CSOPORTBA, MÍG A 78%-A A NAGY KOCKÁZATÚ CSOPORTBA TARTOZOTT. A KARDIOLÓGUSOK ÁLTAL GONDOZOTT BETEGEK LDL-C-SZINTJE 16%-KAL, MÍG A DIABETOLÓGUSOK ÁLTAL GONDOZOTTAKÉ 23%-KAL VOLT ALACSONYABB A NEM KEZELT CSOPORTHÓZ KÉPEST. A KARDIOLÓGUSOK ÉS DIABETOLÓGUSOK ÁLTAL GONDOZOTT BETEGEK 43-47%-A ELÉRTE AZ LDL-C- CÉLÉRTÉKET. A TRIGLICERID CÉLÉRTÉKET A BETEGEK 37%-A, MÍG A HDL-C-CÉLÉRTÉKET A BETEGEK 60%-A ÉRTE EL. A NAGY RIZIKÓJÚ CSOPORTBAN 19%-A EGYIK CÉLT SEM ÉRTE EL, 38%-A EGYET, 32%-A KETTŐT ÉS 11%-A MINDHÁROM LIPIDCÉLÉRTÉKET ELÉRTE. AZ IGEN NAGY RIZIKÓJÚ CSOPORTBAN 25%-A EGYIK CÉLÉRTÉKET SEM, 44%-A EGYET, 25%-A KETTŐT, 6%-A MINDHÁROM LIPIDCÉLÉRTÉKET ELÉRTE. AZ ÁTLAGOS SIMVASTATIN DÓZIS 33,2 MG, ATORVASTATIN 32,8 MG, ROSUVASTATIN 14,6 MG ÉS A FLUVASTATIN 78 MG VOLT. AZ IGEN NAGY RIZIKÓJÚ CSOPORTBAN A BETEGEK 31%-A RÉSZESÜLT VALAMILYEN KOMBINÁCIÓS KEZELÉSBEN. A SZERZŐK HANGSÚLYOZZÁK A LIPIDCÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉNEK JELENTŐSÉGÉT, ÉS FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRRA, HOGY A RENDELKEZÉSRE ÁLLÓ LIPIDCSÖKKENTŐK NAGYOBB DÓZISBAN VALÓ ALKALMAZÁSA VAGY KOMBINÁCIÓJA A BETEGEK JOVAL NAGYOBB SZÁZALÉKÁNÁL KÉPES BIZTOSÍTANI AZ ÖSSZES LIPIDCÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉT ÉS EZZEL CSÖKKENTENI A KÉSŐBBI KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK ÉS SZÖVŐDMÉNYEK RIZIKÓJÁT.

**Kulcsszavak:** LDL-C, HDL-C, triglicerid célértékek, statin, kombinációs kezelés

LARGE MULTICENTER PROSPECTIVE STUDIES OF THE PAST YEARS HAVE PROVED THAT LDL-C LOWERING PLAYS A KEY ROLE IN THE SECONDARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES. HOWEVER, IT IS ALSO KNOWN THAT AFTER AN EFFECTIVE LDL-C REDUCTION, A SIGNIFICANT RESIDUAL RISK REMAINS, CAUSED MAINLY BY HIGH TRIGLYCERIDE AND LOW HDL LEVELS. USING STANDARD AND STRUCTURED QUESTIONNAIRES OF 4214 PATIENTS, THIS RECENT WORK ANALYZES THE TREATMENT STRATEGIES FOR DYSLIPIDEMIC SUBJECTS FOLLOWING CARDIOVASCULAR EVENTS. THE MULTI GAP TRIAL STUDIED THE PROPORTION OF THE PATIENTS REACHING TARGET LEVELS FOR TOTAL CHOLESTEROL, LDL-C, HDL-C AND TRIGLYCERIDE. TWENTY-THREE PERCENT (23%) OF THE PATIENTS DID NOT RECEIVE ANY LIPID LOWERING TREATMENT. TWENTY-TWO PERCENT (22%) OF THE PATIENTS WERE STRATIFIED AS "VERY HIGH RISK", WITH THE REMAINING 78% CLASSIFIED AS "HIGH RISK". THE LDL-C LEVELS OF PATIENTS TREATED BY CARDIOLOGISTS WERE 16% LOWER, WHILE THE LDL-C LEVELS OF PATIENTS ATTENDING DIABETOLOGY CLINICS WERE 23% LOWER COMPARED TO NON-TREATED ONES. FORTY-THREE TO FORTY-SEVEN PERCENT (43-47%) OF PATIENTS UNDER CARDIOLOGY AND DIABETOLOGY CARE ATTAINED THE TARGET LDL-C LEVELS. TARGET LEVELS FOR TRIGLYCERIDE WERE REACHED BY 37% OF THE PATIENTS, WHILE 60% OF THE SUBJECTS WERE ON THE TARGET HDL-C LEVELS. IN THE "HIGH RISK" GROUP 19% OF THE PATIENTS DID NOT REACH THE TARGET LEVEL FOR ANY OF THE LIPID PARAMETERS, WHILE 38% REACHED AT LEAST ONE OF THE TARGET LEVELS, WITH 32% REACHING TWO OF ANY TARGET LIPID LEVELS, AND 11% BEING ON TARGET FOR ALL LIPID PARAMETERS. IN THE "VERY HIGH RISK" GROUP, THE PROPORTION FOR THE ABOVE MENTIONED TARGET LIPID LEVELS WERE 25%, 44%, 25%, AND 6%, RESPECTIVELY. THE AVERAGE DRUG DOSES OF THE DIFFERENT DRUGS WERE 33.2 MG (SIMVASTATIN), 32.8 MG (ATORVASTATIN), 14.6 MG (ROSUVASTATIN), AND 78 MG (FLUVASTATIN). THIRTY-ONE PERCENT (31%) OF THE "VERY HIGH RISK" PATIENTS RECEIVED COMBINATION LIPID LOWERING THERAPY. THE AUTHORS EMPHASIZE THE IMPORTANCE OF THE ATTAINMENT OF THE TARGET LIPID LEVELS AND DRAW ATTENTION TO THE USE OF HIGHER DOSES OR COMBINATIONS OF LIPID LOWERING DRUGS. THIS ENSURES A MORE EFFECTIVE TREATMENT, RESULTING IN A HIGHER PERCENTAGE OF PATIENTS REACHING ALL TARGET LEVELS AND A LOWER RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND COMPLICATIONS.

**Keywords:** LDL-C, HDL-C, triglyceride target levels, statins, combination therapy

Az első kardiovaszkuláris esemény megjelenését elősegítő legfontosabb rizikótényezők az INTERHEART-tanulmány szerint a dohányzás, a dyslipidaemia, a pszichoszociális tényezők, az abdominális elhízás, a diabetes mellitus és a hipertónia (1). A megelőzés számára így a leghatásosabb, és egyben a legköltséghatékonyabb eszköz a gyermekkorától következetesen vezetett egészséges életmód: a nemdohányzás, változatos, rostús táplálkozás, rendszeres mozgás, stresszmentesség. A primer prevenció során alkalmazott lipidcsökkentő gyógyszerek kedvező hatásáról több evidencia szintű vizsgálati eredmény áll rendelkezésünkre, azonban a familiáris hyperlipidaemiát kivéve, a költséghatékonyság miatt egyértelműen a nem-gyógyszeres kezelést kell előnyben részesítenünk.

Mi a helyzet a már kardiovaszkuláris eseményt elszenvedett betegek dyslipidaemiájának kezelésével? Természetesen ilyenkor a meglévő ajánlások szerint kell minél gyorsabban, minél hatékonyabban a megfelelő egészséges életmód mellett a lipidcsökkentőket alkalmazni. A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia állásfoglalása értelmében a nagy kockázatú állapotokban az elérendő célértékek: összkoleszterin  $<4,5$  mmol/l (ez megfelel a  $2,5$  mmol/l alatti LDL-C-értéknek), HDL-C  $>1,3$  mmol/l (nő), illetve  $>1,0$  mmol/l (férfi) és triglicerid  $<1,7$  mmol/l (2). Az igen nagy kockázatú állapotokban az összkoleszterinnek  $3,5$  mmol/l alatt (LDL-C  $<1,8$  mmol/l) kell lennie az előbbivel azonos HDL-C és triglicerid célértékek mellett.

Az utóbbi években több hazai felmérés is készült, amelyek háziorvosok illetve szakorvosok gyógyszerelési gyakorlatát elemezték (CÉL-, illetve REALITY-vizsgálatok), amelyekből kiderült, hogy a kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek többsége vagy nem kap semmilyen lipidcsökkentőt, vagy ha kap, akkor a hatástalan dózis miatt nem éri el a szükséges LDL-C-célértéket (3, 4). A legfrissebb nemzetközi felmérések jelentős javulásról számolnak be, mind a háziorvosok, mind a specialisták lipidcsökkentő terápiás gyakorlatában (5, 6).

2008 nyarán végzett MULTI GAP (MULTI Goal Attainment Problem)

1. TÁBLÁZAT: A VIZSGÁLT CSOPORTOK JELLEMZŐI

	LIPIDCSÖKKENTŐ NÉLKÜLI BETEGEK (TH-) (n=659)	LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSBE RÉSZESÜLŐ BETEGEK (TH+) (n=2190)	(TH+) NAGY CV-KOCKÁZATÚ BETEGEK (n=1699)	(TH+) IGEN NAGY CV-KOCKÁZATÚ BETEGEK (n=491)
NŐ/FÉRFI	310/349	906/1284	752/947	154/337
ÉLETKOR (ÉV)	63,2	63,1	63,0	63,2
ACS (AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA) N (%)	194 (29)	585 (27)	488 (29)	97 (20)
MIOKARDIÁLIS INFARKTUS N (%)	187 (27)	723 (33)	232 (14)	491 (100)
PAD, MŰTÖTT N (%)	111 (17)	440 (20)	382 (22)	58 (12)
CEREBROVASKULÁRIS TOTÁL N (%)	283 (43)	786 (36)	721 (42)	65 (13)
TIA N (%)	112 (12)	288 (13)	262 (15)	26 (5)
STROKE N (%)	182 (28)	532 (24)	491 (29)	41 (8)
DIABETES MELLITUS N (%)	311 (47)	1145 (52)	793 (47)	352 (52)
HIPERTÓNIA N (%)	555 (84)	1945 (89)	1495 (88)	450 (92)
DOHÁNYZÁS N (%)	194 (29)	611 (28)	428 (25)	183 (37)

vizsgálat a korábbi tanulmányok sorába illeszkedően mérte fel a szakorvosok és háziorvosok által kezelt, már kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek dyslipidaemiájának kezelési stratégiáját.

## A VIZSGÁLAT

A vizsgálat 2008 júliusában standard, strukturált kérdőívek segítségével történt, 79 belgyógyász, 48 diabetológus, 61 kardiológus, 42 neurológus szakorvos és 53 háziorvos praxisában, retrospektív módon, az utolsó 10-15 kardiovaszkuláris eseményen átesett beteg kezelési stratégiáját figyelembe véve. Összesen 4214 beteg eredményei kerültek anonim módon a felmérés adatbázisába, amelyből 784 beteg háziorvosi, 1175 beteg belgyógyász, 911 beteg kardiológus, 719 beteg diabetológus és 625 beteg neurológus szakorvos kezelése alatt állt. A vizsgálatban kardiovaszkuláris eseményként az akut koronária szindróma (ACS), akut miokardiális infarktus, perifériás érszűkület miatt korábban elvégzett érműtét, stroke vagy TIA meglétét értékeltük. Továbbá rögzítésre került a diabetes mellitus, hipertónia és a dohányzás megléte, mértéke, a nem, az életkor (1. táblázat).

A MULTI GAP-vizsgálat továbblépés is egyben a korábbi felmérésekhez képest, hiszen meghatározásra és kiértékelésre kerültek az összkoleszterin,

LDL-C-értékek mellett a HDL-C- és a trigliceridszintek is.

Az utóbbi években egyre több bizonyító erejű vizsgálati eredmény került közlésre, amelyek az apolipoprotein B (apoB) szintjének jelentőségét mutatják (7). Egyedül a HDL-C részecskék nem rendelkeznek apoB fehérjével, tehát érthető, hogy ha minden atherogén részecske tartalmaz apoB-t, és nemcsak az LDL-C, akkor az apoB-szint jobban mutatja az atherogén állapot mértékét, mint az LDL-C-szint egymagában. Azonban a mindennapi magyarországi háziorvosi, illetve kórházi gyakorlatban egyelőre csak az összkoleszterin, HDL-C és triglicerid meghatározását lehet megkívánni. Persze, ha az összkoleszterin-értékből kivonjuk a HDL-C-értéket, akkor a kapott non-HDL-C-érték igen szoros összefüggést mutat az apoB-szinttel. Mivel a non-HDL-C az atherogén részecskék (apoB tartalmú részecskék) koleszterinszintjét mutatja, ezért véleményünk szerint szerencsésebb azt atherogén koleszterinként (A-C) említeni. Az NCEP ATP-III legutolsó állásfoglalása szerint emelkedett trigliceridszint esetén (éhom  $>1,7$  mmol/l) az A-C szorosabb összefüggést mutat a kardiovaszkuláris rizikóval, mint az LDL-C (8). Az atherogén koleszterin célértékét úgy tudjuk meghatározni, hogy az LDL-C-értékhez  $0,8$  mmol/l-t hozzáadunk (ez képviseli az egyéb atherogén részecskékben lévő kolesz-

terint), így a javasolt elérendő A-C célértékek: nagy kockázatú állapotban  $<3,3$  mmol/l és igen nagy kockázatú állapotban  $<2,6$  mmol/l.

A MULTI GAP-vizsgálat adatainak egységes elemezhetősége miatt kizárásra kerültek a következő betegek:

- ha a HDL-C-szint 0,5 mmol/l alatt vagy 5,0 mmol/l felett volt, vagy nem szerepelt,
- ha az összkoleszterinszint kisebb, mint 0,5 mmol/l vagy magasabb, mint 30,0 mmol/l, vagy nem szerepelt,
- ha a trigliceridszint kisebb, mint 0,5 mmol/l vagy magasabb, mint 30,0 mmol/l, vagy nem szerepelt,
- ha az LDL-C-szint kisebb, mint 0,5 mmol/l vagy magasabb, mint 10,0 mmol/l.

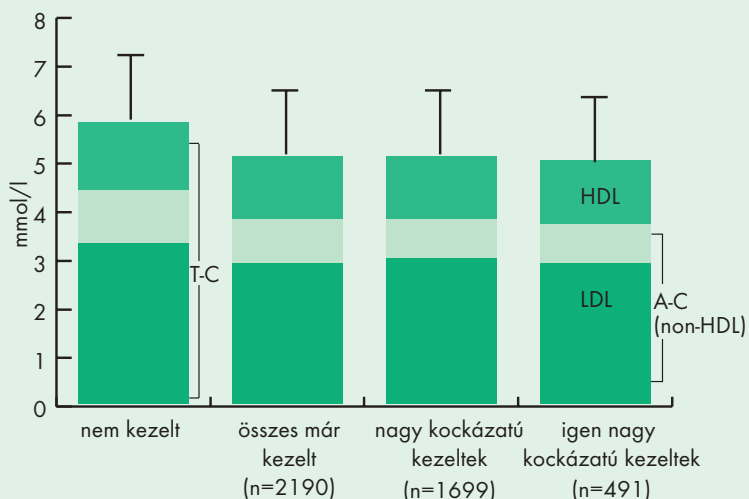
Abban az esetben, ha a többi három lipidparaméter mérése rögzítve volt (és a fenti kritériumok miatt nem került a beteg kizárásra), de az LDL-C-szint nem szerepelt, a Friedewald-formula alapján történt a meghatározása. Ez alapján további 606 beteg maradt az adatbázisban. (A mindennapi gyakorlati tapasztalat és az irodalmi közlések alapján, ha a trigliceridszint 2,7 mmol/l felett volt, az esetleges torzítás miatt (a valóságosnál alacsonyabb LDL-C-érték) nem alkalmaztuk a Friedewald-képletet, hanem kizártuk a beteget).

A fenti kritériumok miatt kiesett betegek esetében az adatfelvételt hibásnak tekintettük. Ezek alapján 2849 beteg adatai maradtak minden szempontból értékelhetőek és feldolgozhatóak.

## EREDMÉNYEK

A 2849 beteget az elemzés szempontjából két nagy csoportra osztottuk. Az elsőbe a kezelésben még nem részesülő, „lipidcsökkentő naiv” betegek kerültek ( $n=659$  [23%]), míg a másodikba a valamilyen lipidcsökkentő kezelést már kapó betegeket soroltuk ( $n=2190$  [77%]). A már kezelésben részesülő betegeket további alcsoportokra osztottuk, aszerint, hogy nagy ( $n=1699$  [78%]), illetve igen nagy ( $n=491$  [22%]) kardiovaszkuláris kockázattal rendelkeztek-e, természetesen a III. MKKK rizikó-besorolása alapján (1. ábra). A valamilyen kardiovaszkuláris eseményen átesett és

1. ÁBRA: ÖSSZESÍTETT ADATOK



2. TÁBLÁZAT: LIPIDCSÖKKENTŐ NAIV BETEGEK

SZAK	BETEGSZÁM	T-C	LDL-C	HDL-C	TG	A-C
HÁZIORVOS	17	6,2±0,9	3,5±1,3	1,2±0,4	2,3±0,8	5,0±0,9
BELGYÓGYÁSZ	244	5,7±1,2	3,1±1,3	1,4±0,5	2,2±1,4	4,3±1,3
KARDIOLÓGUS	168	5,5±1,1	3,2±1,0	1,3±0,4	2,0±0,9	4,3±1,2
DIABETOLÓGUS	108	5,7±1,3	3,5±1,1	1,2±0,4	2,0±0,9	4,5±1,3
NEUROLÓGUS	122	6,4±1,3	3,5±1,3	1,5±0,8	2,4±1,3	4,8±1,3
ÖSSZESEN	659	5,8±1,2	3,3±1,2	1,3±0,5	2,1±1,2	4,4±1,3

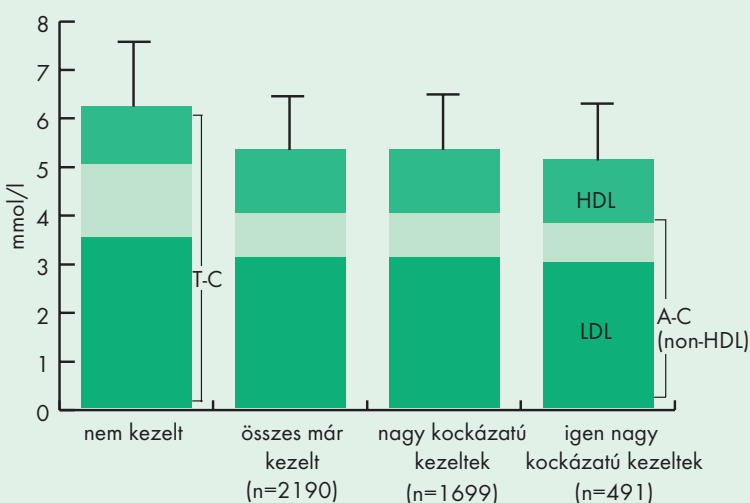
ÁTLAGÉRTÉK±SZÓRÁS (MMOL/L)

3. TÁBLÁZAT: LIPIDCSÖKKENTŐT KAPÓ NAGY ÉS IGEN NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEK

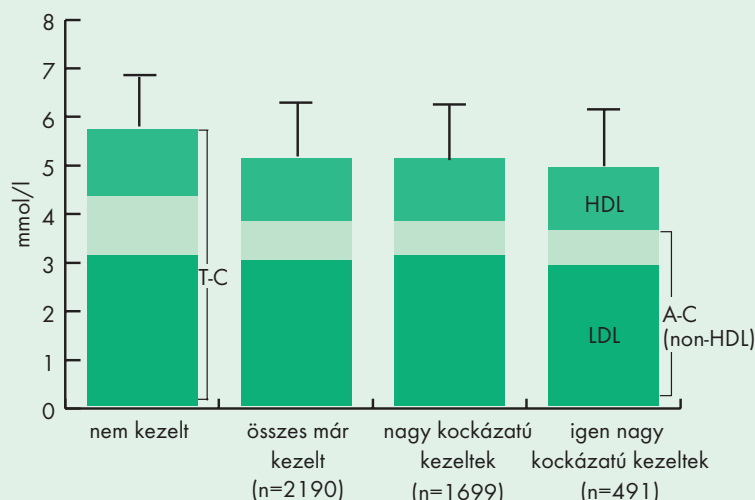
SZAK	BETEGSZÁM	T-C	LDL-C	HDL-C	TG	A-C
HÁZIORVOS	523	5,3±1,1	3,1±1,1	1,3±0,4	2,0±1,1	4,0±1,1
BELGYÓGYÁSZ	560	5,1±1,2	3,0±1,2	1,3±0,4	2,1±1,4	3,8±1,2
KARDIOLÓGUS	465	4,8±1,0	2,7±0,9	1,3±0,4	1,9±0,9	3,5±1,0
DIABETOLÓGUS	441	4,9±1,0	2,7±0,9	1,3±0,4	2,0±1,1	3,6±1,0
NEUROLÓGUS	201	5,6±1,4	3,4±1,1	1,3±0,5	2,1±1,0	4,2±1,4
ÖSSZESEN	2190	5,1±1,1	2,9±1,1	1,3±0,4	2,0±1,1	3,8±1,1

ÁTLAGÉRTÉK±SZÓRÁS (MMOL/L)

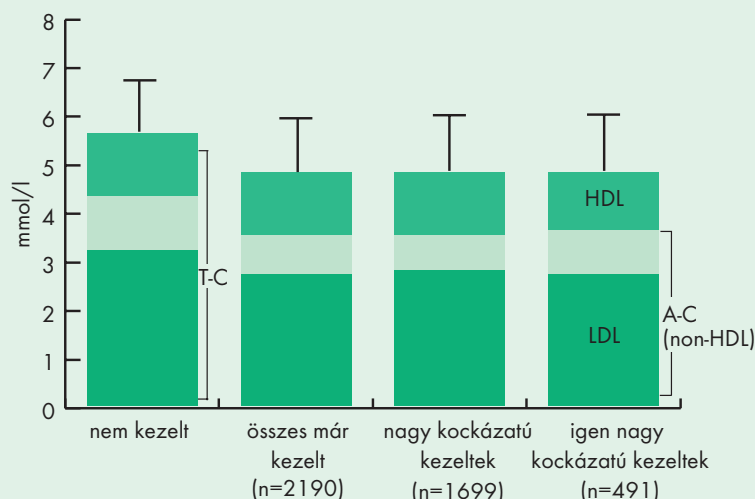
2. ÁBRA: HÁZIORVOSOK



3. ÁBRA: BELGYÓGYÁSZOK



4. ÁBRA: KARDIOLÓGUSOK



semmilyen lipidcsökkentő kezelésben nem részesülő 659 betegnél nem meglepő módon a célértékektől távoli, sokkal magasabb összcholesterin, LDL-C, illetve atherogén koleszterinszintet

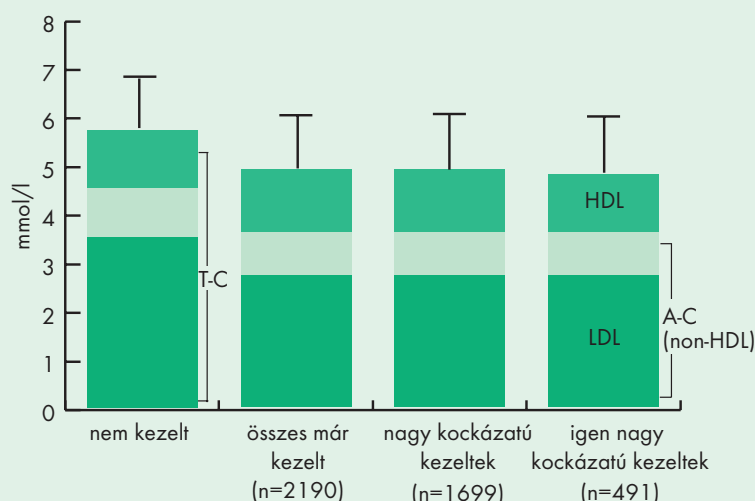
ket láthatunk (2. táblázat). A HDL-C medián értéke 1,2 mmol/l, és az 1,3 mmol/l átlagértékből a nőknél 0,1 mmol/l többlet mutatkozott (1,4 mmol/l) a férfiak értékéhez ké-

pest. A 2,0 mmol/l vagy afeletti átlagos éhomi trigliceridértékek azt sejtetik, hogy a betegek nagy része az első étkezés után, azaz posztprandiálisan 3,0-5,0 mmol/l vagy még magasabb trigliceridszintekkel élnek, ahol már kimutatottan jelentős mennyiségű kicsisűrű LDL-C részecske, illetve egyéb atherogén részecske kering. Erre utal az igen magas átlagos atherogén koleszterinszint (non HDL-C) is ( $4,4 \pm 1,3$  mmol/l).

Ugyanakkor az is látható a koleszterinértékekből, hogy ha nagy dózisz, hatásos statint vagy statin/ezetimib kombinációt alkalmazunk, akkor a 40-50%-os LDL-C csökkenéssel elérhető az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szint is. Az viszont már nem olyan biztos, hogy akár a legmagasabb statindózis monoterápiás alkalmazásával is az 1,0 mmol/l, illetve 1,3 mmol/l alatti HDL-C-értékről az a kívánatos szintre emelkedik, illetve a trigliceridszint 1,7 mmol/l alá csökken.

A korábban már valamilyen lipidcsökkentő kezelésben részesülő betegek (n=2190) esetében kedvezőbb koleszterin (össz-, LDL- és atherogénkoleszterin) értékeket találtunk ugyanolyan HDL-C- és trigliceridszintek mellett (3. táblázat). Átlagosan mintegy 12%-kal alacsonyabb az össz- és az LDL-C-szint és 14%-kal az atherogén koleszterin (A-C) értéke. Figyelemre méltó, hogy a kardiológusok által gondozott betegeknél az LDL-C-szint 16%-kal és a diabetológusok által ellenőrzött betegeknél pedig 23%-kal alacsonyabb a nem kezeltkekhöz képest, ami esetleg hatékonyabb eszközök, illetve konzekvensebb, „agresszívebb” terápiás protokollok használatát engedi feltételezni (2–7. ábra). Persze az így elért  $2,7 \pm 0,9$  mmol/l LDL-C-szint még mindig több annál, mint amit a nagy rizikójú betegeknél szeretnénk elérni ( $<2,5$  mmol/l). Nem beszélve az igen nagy rizikójú betegek célértékéről, az 1,8 mmol/l alatti „álomértékről”, és bizony a 2190 kezelt betegből 491 (22%) ebbe a súlyosan veszélyeztetett csoportba tartozik. Meg kell jegyezni, hogy az igen nagy kardiovaszkuláris rizikó kategóriájához a kardiovaszkuláris betegség mellett a diabetes mellitus, az „erős” dohányzás vagy az akut koronária szindróma meglétét tudtuk figyelembe venni, mivel az adatgyűjtés retrospek-

5. ÁBRA: DIABETOLÓGUSOK



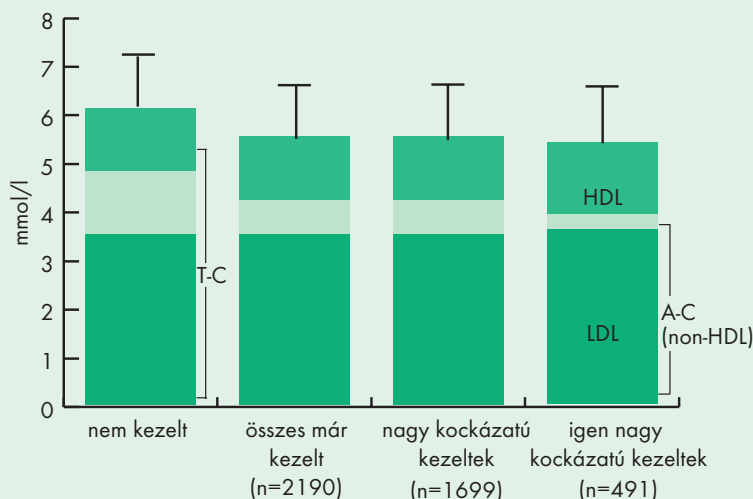
tív jellegéből adódóan a metabolikus szindróma feltételéhez szükséges információk hiányosak voltak.

Ha a teljes lipidprofil (összcholeszterin, LDL-C, HDL-C, atherogén koleszterin és triglicerid) szerinti célértékek elérését vizsgáljuk, akkor további tanulságos adatokat láthatunk.

A nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegeknél a konszenzus szerint az összcholeszterin célérték a 4,5 mmol/l alatti szint. Ezt a vizsgált betegek mintegy harmada, 31%-a érte el. Mivel a korábbi REALITY-vizsgálatokban belgyógyászok, kardiológusok és diabetológusok által kezelt betegeket vizsgáltak, ezért az összehasonlíthatóság miatt megvizsgáltuk a MULTI GAP-populációban is az előbb említett szakorvosok által gondozott betegek adatait (n=1085). A betegek 36%-a elérte a kívánatos összcholeszterin és 41%-a a 2,5 mmol/l alatti LDL-C-célértéket. Ez a korábbi felmérések 21-27%-os eléricsi arányához képest jelentős előrelépést jelent. Kiemelkedőnek tekinthetjük a kardiológusok és diabetológusok által gondozott betegek körében elért 43-47%-os LDL-C-célérték elérését. Úgy néz ki, hogy az említett szakterületen dolgozó kollégák hatékonyabban építik be a mindennapi gyakorlatukba az evidenciákat szolgáltató nagy nemzetközi tanulmányok által alkalmazott kezelési elveket és nem utolsósorban a gyógyszereseket. A jobb célérték eléricsi arányok mögött egyértelműen a nagyobb dózisos statinok, illetve a különböző kombinációk állnak. A felmérés alapján diabetológusok által használt átlagos statindózisok: simvastatin 29,9 mg, atorvastatin 29,6 mg, rosuvastatin 17,8 mg és fluvastatin 78,8 mg. A betegek 18%-a valamilyen kombinációs kezelésben részesült. Persze mindjárt láthatóvá válik a továbblépés lehetősége is, hiszen ha csak 40 mg-ot használnának simvastatinból vagy éppen atorvastatinból, akkor feltételezhetően még kedvezőbb eredményeket kapnánk. Különösen akkor, ha ezen statindózisok mellett nagyobb számban, bátrabban alkalmaznának a kollégák kombinációs kezelést.

Itt kell kitérnünk a HDL-C és a triglicerid értékek kérdésére. Látható a 2. és 3. táblázatból, hogy a lipidcsökkentő szedés ellenére továbbra is 2,0 mmol/l körüli az átlagos éhomi

6. ÁBRA: NEUROLÓGUSOK



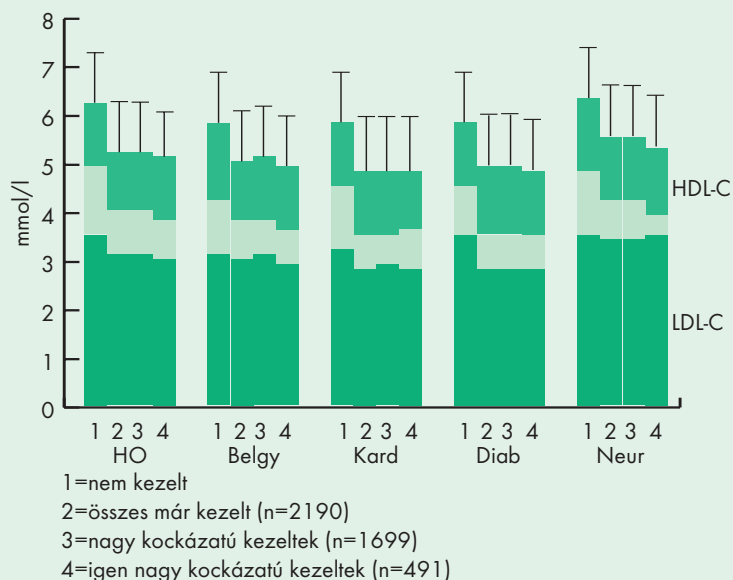
trigliceridszint és így nem meglepő, hogy a betegek mintegy 37%-a éri csak el a kívánatos 1,7 mmol/l alatti értéket. Ha ehhez hozzátesszük, hogy a betegek mintegy 40%-ánál a HDL-C-szint sem megfelelő, akkor egyértelmű, hogy a hatásos kardiovaszkuláris védelem szempontjából fontos lenne több betegnél valamilyen globális kezelési megoldást, azaz valamilyen kombinációs terápiát alkalmazni, amely mind a triglicerid, mind a HDL-C-szintet hatékonyan befolyásolja.

Az igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegeknél is tapasztalható némi javulás a korábbi felmérésekhez képest, de mindenképpen figyelmeztető továbbra is a 10%-os összcholeszterin (<3,5 mmol/l) és a 16%-os LDL-C (<1,8 mmol/l) eléricsi arány. Tehát 10 betegből 8 továbbra

sem kapja meg az esélyt az ateroszklerózis progressziójának lassulására vagy esetleg a regresszió megjelesésére.

A MULTI GAP-vizsgálat igen nagy rizikójú betegeinél az alkalmazott átlagos simvastatin dózis 33,2 mg, az atorvastatinból 32,8 mg, rosuvastatinból 14,6 mg és a fluvastatin dózisa 78 mg. Láthatóan a fokozottabb rizikó nem eredményezett statin dózisduplázást, sőt a korábban említett 40 mg-os dózisok alkalmazása sem vált általánossá. A legnagyobb rizikójú csoportban azonban a betegek 31%-a kapott valamilyen kombinációs kezelést, ami mindenképpen jó irányú tendenciát mutat. Különösen fontos lehet a kombináció, ha arra gondolunk, hogy a betegek kétharmadánál itt is 1,7 mmol/l feletti az éhomi triglicerid-

7. ÁBRA: ÖSSZ-ÖSSZESÍTETT





4. TÁBLÁZAT: LIPIDCSÖKKENTŐT KAPÓ NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEK

SZAK	BETEGSZÁM	T-C <4,5	LDL-C <2,5	HDL-C >1/1,3	TG <1,7
HÁZIORVOS	426	22%	31%	67%	35%
BELGYÓGYÁSZ	458	32%	36%	62%	38%
KARDIOLÓGUS	289	39%	43%	60%	43%
DIABETOLÓGUS	338	37%	47%	61%	37%
NEUROLÓGUS	188	27%	20%	59%	30%
ÖSSZESEN	1699	31%	36%	62%	37%
SZAKORVOS*	1085	36%	41%	61%	39%

\*SZAKORVOS: BELGYÓGYÁSZ+KARDIOLÓGUS+DIABETOLÓGUS

5. TÁBLÁZAT: LIPIDCSÖKKENTŐT KAPÓ IGEN NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEK

SZAK	BETEGSZÁM	T-C <3,5	LDL-C <1,8	HDL-C >1/1,3	TG <1,7
HÁZIORVOS	97	6%	13%	75%	36%
BELGYÓGYÁSZ	102	10%	22%	60%	29%
KARDIOLÓGUS	176	13%	15%	57%	34%
DIABETOLÓGUS	103	10%	17%	52%	43%
NEUROLÓGUS	13	8%	8%	62%	31%
ÖSSZESEN	491	10%	16%	60%	35%

sztint, és 40%-ánál a HDL-C is alacsonyabb a kívánatosnál.

Természetesen megvizsgáltuk a rendelkezésre álló adatok alapján, hogy hányan érték el az LDL-C, HDL-C és a triglicerid célértékeket, ha azokat kombináltan elemezzük.

A nagy rizikójú csoportban 19% egyik célt sem érte el, míg 38% legalább egyet, 32% kettőt és csak 11% volt, akik mindhárom lipidparaméterben célba jutottak (4. táblázat). A 2,5 mmol/l alatti LDL-C-célértéket elérő 619 (36%) betegnél (átlag LDL-C-sztint: 1,96 mmol/l, összkoleszterin: 4,26 mmol/l) a HDL-C átlagértéke:

1,33±0,4 mmol/l és az átlagos trigliceridsztint 1,86±0,9 mmol/l.

Az igen nagy rizikójú csoportban a betegek 25%-ának egyik célértéket sem sikerült elérnie, míg 44% egy, 25% kettő és csak 6% teljesítette mindhárom szintet (5. táblázat). Az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-célértéket is elérő 81 (16%) betegnél (átlag LDL-C-sztint: 1,47 mmol/l, összkoleszterin: 3,65 mmol/l) a HDL-C átlagértéke az előző csoporthoz hasonlóan 1,33±0,4 mmol/l és az átlagos trigliceridsztint 1,85±0,9 mmol/l. Az igen kedvező átlagértékek láttán nem szabad elfelejteni, hogy mindkét csoport-

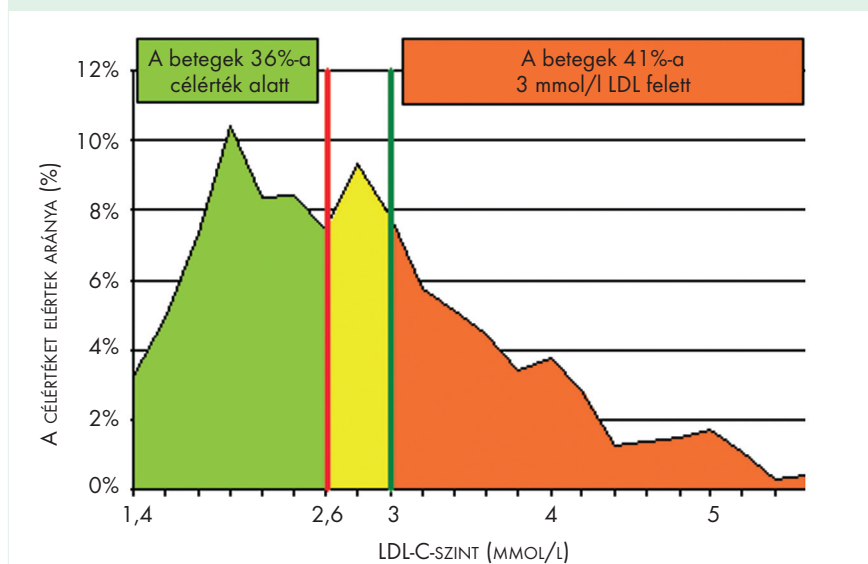
ban 38%-nál a HDL-C és 63%-nál a triglicerid értékek a kívánatos szintek felett vannak.

## TANULSÁGOK

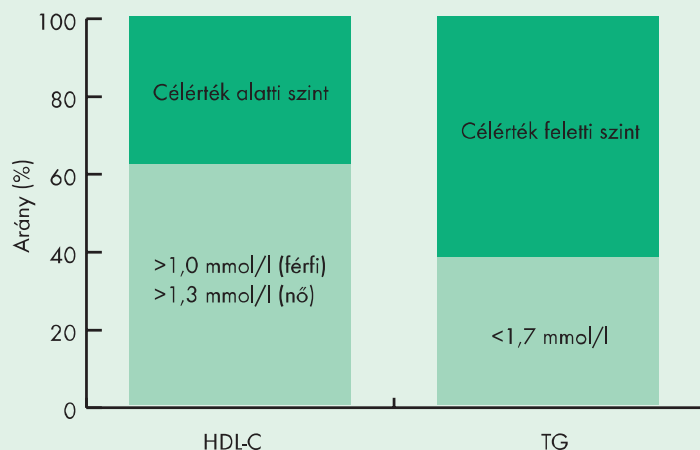
A most bemutatott MULTI GAP-vizsgálat módszerében és céljaiban is szervesen illeszkedik az elmúlt években folytatott felmérésekhez (CÉL, REALITY). A szakmai kollégiumok és társaságok szervezésében folyó rendszeres továbbképzések, kongresszusok hatására és a nemzetközi, illetve hazai irányelvek alaposabb ismerete, valamint azok tudatosabb alkalmazása eredményeként a magyar kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek esetében is mérhető javulás jelentkezett a terápiás célok elérésében. A kedvező változások részletesebb elemzése, a korábbi vizsgálatok tükrében való értékelése egy külön tanulmány anyagát képezi. Sajnos a kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek mintegy negyede a felmérés szerint még mindig nem kap semmilyen lipidcsökkentőt, így természetesen statint sem. Ezzel kizáródnak a statinok okozta lipid- és egyéb hatások eredményeként megjelenő érvédelemből. A lipidcsökkentőt kapó nagy és igen nagy kardiovaszkuláris rizikóval élő betegek átlagos LDL-C- és összkoleszterin szintjének javuló tendenciája az egyre emelkedő átlagos statindózisokkal, a hatékonyabb statinok arányának növekedésével, és talán az utóbbi időben egyre gyakoribb kombinációs, több támadáspontú kezelések előfordulásával magyarázható. Persze, ahogy a vizsgálat eredményei mutatják még mindig nem eléggé hatásosak a dózisok és nem a megfelelő mértékben kerülnek alkalmazásra a kombinációk. Az újabb terápiás irányelveknek talán a célértékek hangsúlyozása mellett konkrétabb gyógyszerdózis ajánlásokat is kellene tenniük.

A felmérésünkben az is látható, hogy a nagy és igen nagy rizikójú betegek esetében hasonló dózisú statinokat alkalmaztak a kollégák, és csak mérsékelten vált gyakoribbá a kombináció választása a súlyosabb csoportban. Úgy is fogalmazhatunk, hogy a fokozottabb rizikóstatus nem került kellően mérlegelésre a terápia választásánál a kitűzött célok eléréséhez. Mit kellene

8. ÁBRA: NAGY KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓVAL ÉLŐ BETEGEK LDL-C MEGOSZTLÁSA



9. ÁBRA: NAGY RIZIKÓJÚ BETEGEKNÉL A HDL-C- ÉS A TG-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉNEK ARÁNYA



tenni, a további javulás eléréséhez? Mindenképpen jobban figyelembe kéne venni a III. MKKK rizikó-besorolását, a súlyosbító tényezők meglétét és ezek ismeretében az alkalmazható leghatásosabb statindózisokat és kombinációs megoldásokat kell választani.

Az LDL-C eredmények javulása ellenére a MULTI GAP-vizsgálat alapján még mindig nagyon magas (41%) azon nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek aránya, akiknél a statinkezelés ellenére az LDL-C-szintjük 3,0 mmol/l feletti (8. ábra). Nyilvánvalóan az egyik magyarázata ennek a korábban már említett elégtelen statindózis, de a rendelkezésre álló ismereteink alapján felvethető a betegek különbözősége is (felszívó vagy szintetizáló típus).

Ha elfogadjuk a felszívó típusúaknál kimutatott elégtelen statinhatást, kézenfekvő a további javulást hozó megoldás, a szintézis gátló – felszívódást gátló kombináció gyakoribb alkalmazása. Felmérésünk adatai alapján a kezelt és kezeletlen betegek átlagos HDL-C és triglicerid értékei esetében nem lehet olyan látványos javulást tapasztalni, mint az LDL-C-szinteknél, gyakorlatilag változatlanok maradtak (9. ábra). Nem meglepő, hiszen a betegek többsége statin monoterápiában részesült, és jól ismert az, hogy a statinok mérsékelt HDL-C-emelő, illetve triglicerid-csökkentő hatással rendelkeznek. Éppen ezért kell hangsúlyoznunk, hogy a kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek atherogén diszlipidémiája esetén az érvédelem hatásosságának fokozásához szüksé-

ges a célértékre csökkentett LDL-C-szint mellett kifejezettebb HDL-C emelésre, illetve trigliceridszint csökkentésre törekedni. Ez csak további lipidcsökkentő hozzáadásával lehetséges. Hasonlókat fogalmazott meg egy amerikai felmérés kapcsán az amerikai kardiológusok társaságának ajánlásokat felügyelő bizottsága is (9). BG. Brown metaanalízise már két éve felhívta a figyelmet az LDL-C csökkentés és a HDL-C emelés egyidejűségének a jelentőségére (összeadódó klinikai előny) (10), talán itt az ideje, hogy tovább bővüljön az ajánlások köre, és törekedjünk a minél alacsonyabb trigliceridszintekre is. A MULTI GAP-vizsgálatban tapasztalt LDL-C±HDL-C±triglicerid célértékeket elérők vagy helyesebben el nem érők aránya tovább hangsúlyozza a lehetséges továbblépési irányt.

## ÖSSZEGZÉS

A legfrissebb adatok alapján fontos a betegeinknél a valós és teljes rizikóstatus megállapítása után a kitűzött LDL-C-célérték minél előbbi elérése (nagy dózisú statinok és/vagy statin-felszívódás gátló kombináció alkalmazásával), majd a reziduális rizikót jelentő alacsony HDL-C és nem elég alacsony trigliceridszint igazolása után a globális lipidcsökkentő kezelés konzekvens használata (statin és kiegészítő lipidcsökkentő/fibrát, illetve nikotinsav).

## IRODALOM

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
2. A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia eredményei. *Metabolizmus* 2008; 6 (Suppl. A): 1–94.
3. Paragh Gy, Pados Gy, Karádi I, et al. Össztűzben a koleszterinszint csökkentés. Célértékek elérése a CÉL-Programban. *Metabolizmus* 2008; 6 (Suppl. D): 10–13.
4. Márk L, Paragh Gy, Pados Gy, et al. Lipidológiai célértékek elérése, avagy a magyar valóság – újabb eredmények a REALITY study-ból. *Metabolizmus* 2005; 3 (Suppl. B): 3–7.
5. Phatak H, Wentworth C, Sazonov V, et al. Prevalence and predictors of lipid abnormalities in patients treated with statins in the UK general practice. *Atherosclerosis* 2009; 202: 225–233.
6. Fonarow GC, French WJ, Frederick PD. Trend in the use of lipid-lowering medications at discharge in patients with acute myocardial infarction: 1998 to 2006. *Am Heart J* 2009; 157: 185–194.
7. Benn M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis* 2009; In press
8. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid lowering therapy. *Circulation* 2002; 106: 2526–2529.
9. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; 157: 111–117.
10. Brown BG, Stukowsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 631–636.